

De la esofagitis al esófago de Barrett

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta.
Hospital General de Culiacán, Sinaloa.
Correo electrónico: gastrotamayo@gmail.com

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un problema de salud mundial. En estudios comunitarios se estima que entre 32 y 57% de la población mundial ha presentado pirosis o regurgitación en el último año^{1,2} y que entre 10 al 21% presentan pirosis una vez por semana.^{3,4}

Los síntomas cardinales de la ERGE son la pirosis y la regurgitación, sin embargo, si los individuos sintomáticos son sometidos a un estudio endoscópico, se observará un amplio espectro en los hallazgos endoscópicos. La mayoría de ellos (70% o más), presentarán una mucosa esofágica de aspecto endoscópico normal, y por tanto, se dice que son portadores de enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE).⁵ La severidad de la inflamación, en el caso de existir esofagitis erosiva, se clasifica actualmente desde el punto de vista endoscópico de acuerdo a los criterios de Los Ángeles (grados A, B, C y D).⁶ Actualmente sabemos que aproximadamente 10% de los pacientes con ERGE de larga evolución, se pueden complicar con el desarrollo de esófago de Barrett⁷ (reemplazo del epitelio escamoso estratificado normal del esófago, por epitelio columnar asociado con metaplasia intestinal especializada), entidad que confiere un riesgo anual aproximado del 0.5% para desarrollar adenocarcinoma del esófago,⁸ neoplasia cuya incidencia se ha incrementado en las últimas 4 décadas hasta en 500%, sobre todo en población occidental y predominando en los varones de raza blanca, siendo hasta 8 veces más frecuente en ellos que en las mujeres de la misma raza y hasta 5 veces más frecuente en varones de raza blanca que en varones de raza negra.⁹

A pesar del gran interés que existe actualmente en la ERGE, existe aún controversia acerca de la historia natural y espectro clínico (marco conceptual) de esta entidad patológica, por ejemplo,

existe un grupo de expertos que consideran que la enfermedad abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas y endoscópicas que consideran a la ERNE como una forma leve dentro del espectro de la ERGE, posteriormente grados más severos como la esofagitis erosiva y a aquella complicada con úlceras y/o estenosis, y en el otro extremo al esófago de Barrett. De manera contraria, otro grupo considera que la ERGE debe separarse en tres categorías o tres fenotipos distintos: la ERNE, la esofagitis erosiva (EE) y el esófago de Barrett (EB) con algunas diferencias en los mecanismos fisiopatológicos entre los tres grupos y con poca o nula transición entre una y otra categoría. En la actualidad, la evidencia disponible en cuanto al seguimiento a largo plazo de los pacientes con ERGE es limitada y débil, debido a que la mayoría de los estudios son retrospectivos, con un número de muestra inadecuado, seguimiento corto e información limitada en cuanto a tratamiento con fármacos antisecretores.

La ERGE como una entidad de espectro variable

El Dr. Pace y colaboradores reportaron en 1991¹⁰ los resultados de un estudio que incluyó a 33 sujetos con síntomas típicos de ERGE, con endoscopia negativa (sin evidencia de esofagitis) y pHmetría anormal, encontrando que 5 de los 33 sujetos desarrollaron esofagitis endoscópica después de 6 meses de seguimiento bajo tratamiento con antiácidos o procinéticos. En el año 2003,¹¹ los mismos autores reportaron el seguimiento a 10 años en 29 de estos 33 sujetos originales; 28 de los 29 sujetos persistían con síntomas y 75% de ellos aún consumían antisecretores. A 18 de estos pacientes se les realizó de nuevo un estudio endoscópico y se encontró esofagitis erosiva en 89% de ellos, por lo que

los autores consideraron que existió progresión de ERNE a EE. En fecha más reciente (2006) el grupo del Dr. Pace ha publicado otro estudio¹² en el cual se incluyó a 35 pacientes con ERNE y se observó que 14% de ellos desarrolló esofagitis erosiva a pesar de que casi la totalidad de ellos estaban bajo tratamiento con antagonistas de los receptores H2 de la histamina (ARH2) o inhibidores de bomba de protones (IBP). Existen otras publicaciones de la década de los noventa¹³⁻¹⁵ que demuestran la progresión de ERNE hacia esofagitis erosiva o de grados leves a grados más severos de esofagitis, o incluso progresión a esófago de Barrett, pero la calidad metodológica no es adecuada ya que son estudios observacionales, en los cuales se incluyen sujetos tratados con placebo, antiácidos y modificaciones en el estilo de vida.

El estudio proGERD es un interesante estudio multicéntrico multinacional que incluye a una gran cohorte de sujetos (3894) con síntomas de ERGE (principalmente pirosis) con y sin esofagitis endoscópica (ERNE 1717; esofagitis A/B de Los Ángeles 1512, esofagitis grado C/D de Los Ángeles 278 y esófago de Barrett 387), en quienes después de haber recibido tratamiento inicial con esomeprazol, permanecen hasta la fecha bajo seguimiento y tratamiento o vigilancia endoscópica a discreción de su médico tratante. A los 2 años de seguimiento y de acuerdo con el protocolo, se realizó endoscopia con toma de biopsia,¹⁶ observando que 25% de los sujetos con diagnóstico inicial de ERNE progresaron a esofagitis erosiva A/B, 0.6% a esofagitis C/D de la clasificación de Los Ángeles y se observó regresión a ERNE en 50% de los pacientes. Los autores concluyen que la ERGE no parece ser una enfermedad categórica, ya que en esta gran cohorte se observó progresión y regresión entre las distintas categorías.

Existe cierto grado de evidencia que sugiere que entre 1 y 13% de los pacientes con esofagitis erosiva desarrollaran esófago de Barrett anualmente, sin embargo, solamente existe un estudio publicado en idioma alemán que demuestra progresión de ERNE hacia EB.¹⁷ Estos autores observaron progresión de ERNE hacia EB en 2 de 34 pacientes después de 35 meses de seguimiento, más aún, los impactantes resultados del estudio realizado en Suecia por el Dr. Lagergren y cols., y publicado en NEJM en 1999¹⁸ sugiere que el elevado riesgo a desarrollar adenocarcinoma del esófago está más relacionado con la duración y severidad del RGE

que con la presencia de EB, de tal manera que el Barrett es un factor frecuente e importante más no necesario en la evolución del adenocarcinoma del esófago.

La ERGE como una entidad categórica

La mayoría de los pacientes con ERGE entran dentro de dos categorías principales: la ERNE y EE, las cuales al parecer presentan algunas diferencias en sus características fisiopatológicas y clínicas, ya que estudios recientes han demostrado que los pacientes portadores de ERNE son más difíciles de tratar que aquellos con EE.

A pesar de que en el momento actual la clásica definición de ERNE propuesta por el grupo de consenso de Genval¹⁹ "individuos que cumplen con la definición de ERGE, pero que no presentan erosiones ni hallazgos sugestivos de esófago de Barrett en la endoscopia" pueda cambiar debido a la reciente introducción del término "esofagitis de cambios mínimos", ya que con el uso cada vez más frecuente de equipos de endoscopia de magnificación con alta resolución, se han descrito cambios mínimos a nivel de la unión escamocolumnar en sujetos con RGE y endoscopia "convencional" negativa. Algunos de estos cambios se han descrito como: inyección vascular o manchas vasculares por encima de la línea Z, patrón vellosos de la mucosa e islotes de epitelio escamoso por debajo de la línea Z.²⁰ La implicación clínica que puedan tener estos cambios mucosos aún se desconoce, sin embargo, ya existe un reporte que demuestra que los pacientes portadores de la llamada "esofagitis de cambios mínimos", presentan características fisiopatológicas diferentes a las que presentan los pacientes con esofagitis erosiva.²¹ Existen publicadas dos grandes series en las cuales se comparan las características clínicas de los pacientes portadores de ERNE con las de los pacientes con esofagitis erosiva,^{22,23} y en ellas se observa que en este último grupo, existe una mayor frecuencia en varones, mayor frecuencia de hernia hiatal, así como un índice de masa corporal (IMC) más elevado tanto en varones como en mujeres, en comparación con el grupo de pacientes portadores de ERNE. Ambos grupos son similares en cuanto a frecuencia y duración de la pirosis, edad de los sujetos, hábito tabáquico, consumo de alcohol e infección por *Helicobacter pylori*.

Tabla 1.

Comparación de las características clínicas entre los pacientes con ERNE y con esofagitis erosiva.²³

Característica	ERNE	Esofagitis erosiva
Edad promedio (años)	49	50
Sexo (varón/mujer) (%)	40/60	59/41
Tabaquismo (%)	23	23
Consumo de alcohol (%)	59	64
Historia de pirosis (%)		
>12 meses	80	81
<12 meses	20	19
Hernia hiatal	29	56
Peso promedio (kg)		
Varones	80.5	86
Mujeres	69.5	76
<i>Helicobacter pylori</i> (+) (%)	34	26

Ya ha sido mencionado que se carece de estudios prospectivos de buena calidad en lo que respecta a la historia natural de la ERNE y de la EE, pero en un estudio retrospectivo publicado por el Dr. Sontag,²⁴ se analiza la información de 2306 sujetos con ERGE a quienes se les realizó al menos 2 endoscopias durante un seguimiento de 7 años y se observó que en 69% de ellos los hallazgos endoscópicos no se modificaron, en 21% incluso mejoraron y sólo en 11% empeoraron a través del tiempo de seguimiento. Hecho importante en dicho estudio fue que en los sujetos que no recibieron tratamiento, no existió cambio en cuanto a los hallazgos endoscópicos del estudio inicial comparado con el estudio de seguimiento, y más importante aún fue el hecho de que al suspender el tratamiento, los pacientes presentaron nuevamente las alteraciones mucosas vistas en el estudio inicial.

Estudios fisiológicos realizados en pacientes con ERNE han revelado la presencia de alteraciones mínimas en comparación con las que presentan los pacientes con esofagitis erosiva, por ejemplo, se ha observado que más del 50% de los pacientes con EE tienen un esfínter esofágico inferior (EEI) hipotenso²⁵ y 23% presentan depuración esofágica del ácido ineficaz. Martínez y cols.,²⁶ demostraron que 45.1% de los pacientes con ERNE presentaban exposición anormal del esófago al ácido (pH-metría anormal) en comparación con 75% de los

pacientes con esofagitis erosiva y el 92.9% de los pacientes con esófago de Barrett.

Se ha demostrado ampliamente que la respuesta al tratamiento con antisecretores en los pacientes con esofagitis erosiva es muy eficaz con tasas de cicatrización a las 8 semanas que oscilan entre 85 y 96%. En el caso de la ERNE, la proporción de pacientes que responden a una dosis estándar de IBP es aproximadamente del 20 al 30%. En una revisión sistemática de la literatura,²⁷ la tasa compilada de respuesta sintomática al tratamiento con un IBP en pacientes con ERNE fue de 36.7% (95% IC: 34.1-39.3) y de 55.5% (95% IC: 51.5-59.5) en aquellos con esofagitis erosiva, observando además que los sujetos con ERNE demostraron una relación directa entre la respuesta al IBP y el grado de exposición esofágica al ácido, es decir, entre mayor es la exposición de la parte distal del esófago al ácido, mayor es la resolución de los síntomas, lo contrario a lo observado en pacientes con esofagitis erosiva, en quienes entre mayor es el grado de inflamación esofágica, menor es la respuesta a dosis estándar del IBP.

También se ha visto que la respuesta a la cirugía antirreflujo varía entre ambos grupos de pacientes. Fenton y cols.,²⁸ demostraron que 91% de los pacientes con esofagitis erosiva reportaron resolución de la pirosis después de la cirugía en comparación con 56% de los sujetos con ERNE, 24% *versus* 50% refirieron disfagia posterior a la cirugía y 94% *versus* 79% estaban satisfechos con los resultados de la intervención.

En una revisión sistemática publicada recientemente,²⁹ en la cual se analizan detalladamente los resultados de 22 estudios prospectivos en los cuales se incluyen pacientes con ERGE erosiva o no erosiva, en quienes se vigiló el curso de la enfermedad y se les realizó evaluación endoscópica de seguimiento posterior a los 12 meses. No todos los estudios incluidos tenían un diseño adecuado y los criterios diagnósticos no siempre fueron estandarizados, las estrategias de tratamiento también eran variables, pero los autores concluyen que en la mayoría de los sujetos con ERGE no se observa progresión hacia grados más severos de la enfermedad, y que de hecho en algunos casos se observa regresión. La progresión fue observada en una pequeña proporción de sujetos. La tasa anual de progresión de la ERNE a esofagitis erosiva osciló entre 0 y 30%. Entre 1 y 22% de los pacientes con

esofagitis erosiva leve desarrollaron anualmente formas de inflamación más severas. La frecuencia anual de esófago de Barrett entre los pacientes con esofagitis erosiva osciló entre 1 y 13%.

Esofagitis y esófago de Barrett

El esófago de Barrett se define como el cambio que se produce en el esófago por medio del cual el epitelio escamoso que normalmente lo cubre es reemplazado por epitelio columnar de tipo intestinal, es decir, que debe contener células calciformes. Esta metaplasia intestinal del esófago tubular puede ser de cualquier longitud y algunos expertos llaman EB de segmento largo cuando es mayor de 3 cm y de segmento corto si es menor de 3 cm de longitud. En estudios realizados en modelo canino se observó que es requisito indispensable que exista destrucción del epitelio escamoso para que se lleve a cabo el reemplazo del epitelio y permitir así la reepitelización del esófago distal³⁰ y que dicha destrucción parece ser ocasionada por la exposición al ácido. El origen de las células columnares que componen el EB es aún incierto, debido a que dichas células difieren desde el punto de vista histológico, de aquellas que conforman la mucosa del cardias gástrico, y es por ello que una posible migración de células del epitelio gástrico en sentido proximal no explica esta condición. Investigadores han descrito la presencia de una célula que se localiza en los límites entre el tejido escamoso del esófago y la mucosa del Barrett, la cual posee características tanto de tejido escamoso como de tejido columnar.³¹ Esto al parecer se trata de una célula basal pluripotencial progenitora del epitelio de Barrett.

Estudios experimentales realizados en perros, a los cuales se les provoca daño del esófago distal, se ha observado regeneración del esófago dañado con epitelio columnar si existe exposición ácida, pero si el esófago es expuesto a un pH neutro, se regenera con epitelio escamoso normal.³² El reflujo biliar o reflujo duodenogastroesofágico parece ser más frecuente en individuos con EB en comparación con pacientes con ERGE no complicada y con los sujetos controles,³³ lo cual sugiere que la bilis juega un papel sinérgico junto con el ácido para el desarrollo de EB. Sin embargo, a la fecha no está aún bien establecido el papel que juegan el ácido, la pepsina y el reflujo duodenogastroesofágico en la génesis del EB.

Por lo tanto, parece ser que existe una estrecha asociación entre el RGE crónico y el EB. Estudios

endoscópicos han mostrado que a pesar de que <1% de la población general es portadora de EB, entre 5 y 15% de las personas que padecen síntomas crónicos de RGE tienen EB.³⁴ El EB está asociado a un mayor grado de exposición del esófago al ácido y a hernia hiatal de mayor tamaño y a síntomas de RGE de mayor tiempo de evolución, sin embargo, individuos con síntomas de intensidad leve y corta duración también pueden desarrollar EB.

Conclusiones

En conclusión, la verdadera historia natural de la ERGE aún se desconoce, sobre todo la de aquellos sujetos que no reciben tratamiento con antisecretorios (IBP). En la inmensa mayoría de los pacientes con ERGE, la enfermedad no progresa y en algunos de hecho se observa regresión. La mayoría de los estudios que demuestran que existe progresión de la enfermedad, esto sucede en una minoría de pacientes y la calidad metodológica no es adecuada. La evidencia es escasa y por ello, es necesario contar con más información al respecto para así poder establecer mejores lineamientos en lo que respecta a vigilancia para la detección de grados más avanzados de la enfermedad.

Bibliografía

1. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
2. Diaz-Rubio M, Moreno-Elota-Olaso C, Rey E, Locke GR III, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:95-105.
3. Mohammed I, Nightingale P, Trudgill NJ. Risk factors for gastro-oesophageal reflux disease symptoms: a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:821-7.
4. Ho KY, Kang JY, Seow A. Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population, with particular reference to reflux-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1816-22.
5. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease-current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:303-14.
6. Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *GUT* 1999;45:172-80.
7. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996;110:614-21.
8. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM et al. Is there a publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333-8.
9. Wild CP, Hardie, LJ. Reflux, Barrett's esophagus and adenocarcinoma: burning questions. *Nat Rev Cancer* 2003;3:676-84.
10. Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *GUT* 1991;32:845-8.
11. Pace F, Bollani S, Molteni P, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)—a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;36:111-5.
12. Pace F, Pallotta S, Molteni P, Zentilin P, Russo L, Savarino V et al. Natural history of NERD in 3 Italian tertiary referral centers after five years of follow-up. *GUT* 2006;55 (Suppl. V):A62.
13. Schindlbeck NE, Klausner AG, Berghammer G, Londong W, Mueller-Lissner SA. Three years follow up of patients with gastroesophageal reflux. *GUT* 1992;33:1016-9.
14. Isolauri J, Luostari M, Isolauri E, Reinikainen F, Viljakka M, Keyrilainen O. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 years follow up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:37-41.
15. McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JSA, McFarland RJ, Love AHG. Three to 4.5 year prospective study of prognostic indicators in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1016-22.

16. Labenz J, Nocon M, Lind T, Ieodolter A, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W *et al.* Prospective follow-up data from the proGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457-62.
17. Bajbouj M, Reichenberger J, Neu B. A prospective multicenter clinical and endoscopic follow-up study of patients with gastroesophageal reflux disease. *Z Gastroenterol* 2005;43:1303-7.
18. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
19. Dent J, Brun J, Fendrick AM *et al.* An Evidence-based appraisal of reflux disease management. The Genval report. *GUT* 1999;44:S1-S16.
20. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M *et al.* Minimal Change Esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis* 2004;22:221-27.
21. Nakamura T, Shirakawa K, Masuyama H *et al.* Minimal Change esophagitis: a disease with characteristic differences to erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:19-26.
22. Lind T, Havelund T, Lundell L *et al.* On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis—a placebo controlled randomized trial. *Aliment pharmacol ther* 1999;13:907-14.
23. Carlsson R, Dent J, Watts R *et al.* Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD study group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24.
24. Sontag S, Schnell T, Chejfec G *et al.* The benign natural history of GERD: 20 years with rare serious progression. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2061, A#109.
25. Ho KY, Kang JY. Reflux esophagitis patients in Singapore have motor and acid exposure abnormalities similar to patients in the Western Hemisphere. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1186-91.
26. Martinez SD, Malagon I, Garewal HS, *et al.* Non-erosive reflux disease (NERD) is it really just a mild form of gastroesophageal reflux disease (GERD)? *Gastroenterology* 2001;120:A-424, no. 2163.
27. Dean BB, Gano AD Jr., Knight K *et al.* Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-64.
28. Fenton P, Terry ML, Galloway KD *et al.* Is there a role for laparoscopic fundoplication in patients with non-erosive reflux disease (NERD)? *Gastroenterology* 2000;118:A-481, no. 2600.
29. Fullard M, Kang JY, Nield P, Poullis A, Maxwell JD. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:33-45.
30. Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH Jr. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970;68:209-216.
31. Shields HM, Swas F, Antonioli DA, Doos WG, Kim S, Spechler SJ. Detection by scanning electron microscopy of a distinctive esophageal surface cell at the junction of squamous and Barrett's epithelium. *Dig Dis Sci* 1993;38:97-108.
32. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP. Experimental columnar metaplasia in the canine esophagus. *Br J Surg* 1988;75:113-115.
33. Caldwell MT, Lawlor P, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessy TP. Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1995;82:657-60.
34. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus: comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990;99:918-22.

Del Barrett al cáncer de esófago

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas.
Hospital General de Irapuato, Guanajuato.
Correo electrónico: jr_nogueira@hotmail.com

El cáncer de esófago constituye la tercera neoplasia más frecuente de los tumores del tracto digestivo y se le considera como una de las 10 neoplasias más comunes en el mundo. En México ocupa el vigésimo tercer lugar y la incidencia es variable en diferentes áreas geográficas¹. En un estudio reciente en los hospitales del sector salud de la ciudad de Veracruz se realizaron 5083 procedimientos endoscópicos del tubo digestivo proximal, y se diagnosticaron 42 casos con cáncer del esófago, que corresponden a una tasa de 0.83 x 100 estudios realizados, con promedio anual de 10.5 casos nuevos y una tasa de 1.49 casos por 100,000 habitantes. La mortalidad fue de 90% en 4 años. En esa fecha sólo 5% estaba libre de tumor.²

Los tumores del esófago se caracterizan por ser masas en la pared esofágica que reducen la luz o afectan a las estructuras vecinas a la altura del mediastino. Los tumores más frecuentes son el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma. Los demás tumores malignos epiteliales (carcinomas adenoideocístico, mucoepidermoide, adenocarcinoma, indiferenciado, carcinosarcoma) son formas infrecuentes. Entre los tumores malignos no epiteliales destacan: leiomiomas, sarcoma de Kaposi, tumor de células pequeñas, linfoma y melanoma. Menos frecuentemente en el esófago también pueden aparecer tumores metastásicos (mamario, pulmonar y melanoma). Entre los tumores benignos deben tenerse en cuenta el papiloma escamoso, los adenomas, los pólipos fibrovasculares de origen epitelial, los vasculares y del estroma, y los de naturaleza mesenquimal.³

Hasta hace pocos años el cáncer esofágico más frecuente era el carcinoma epidermoide. El segundo tumor maligno esofágico, según su frecuencia, era el adenocarcinoma de esófago y cardias (1.3 a 2.8/100.000 habitantes/año, respectivamente),

que afecta entre 3 y 5 veces más a los varones. Este tumor aparece con mucha más frecuencia en las últimas décadas sin que se conozcan los motivos, de manera que, actualmente, en muchos países el tumor maligno más frecuente del esófago es el adenocarcinoma. El factor etiológico más importante es el esófago de Barrett. La relación entre adenocarcinoma del esófago y metaplasia de Barrett es muy estrecha y de 0.5 a 1% de los portadores de esófago de Barrett desarrollan adenocarcinoma del esófago por año.⁴ El aumento de incidencia y su relación con la metaplasia mucosa ha motivado cambios en el concepto de esófago de Barrett (antes se consideraba este diagnóstico cuando la mucosa columnar se elevaba más de 3 cm por encima de la región cardial, mientras que ahora se ha introducido el concepto de esófago de Barrett corto [menos de 3 cm] y ultracorto [cuando hay metaplasia intestinal en la región cardial]). El riesgo de adenocarcinoma sobre esófago de Barrett es 125 veces mayor que en la población general. En un metaanálisis de 236 pacientes con esófago de Barrett y displasia de alto grado seguidos por 1241 pacientes/año, se diagnosticó adenocarcinoma esofágico en 69 pacientes. Lo que significa una incidencia de 6.58 por 1000 pacientes/año.⁵

Por analogía con el cáncer colorrectal, a raíz de su clara relación genética y la progresión de alteraciones cromosómicas relacionadas, se ha tratado de correlacionar estas alteraciones con el desarrollo de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma del esófago. Parece establecido que la aparición de tumores se relaciona con una acumulación de alteraciones genéticas con activación oncogénica, inactivación de genes supresores de tumor y sobreexpresión de los factores de crecimiento en las células que desarrollarán cáncer. En el carcinoma epidermoide

hay sobreexpresión del oncogén Ciclin D1, y en 70% se aprecian mutaciones del gen supresor tumoral p53. En el adenocarcinoma del esófago relacionado con reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett existe correlación entre las alteraciones genéticas celulares, la detección de alteraciones en el ciclo de duplicación celular (aneuploidía en los estudios de citometría de flujo) y la progresión: metaplasia intestinal, displasia de bajo y alto grado, y cáncer. La secuencia sería la siguiente: reflujo ácido/biliar, alteraciones del DNA y aneuploidía, alteraciones de p53, alteraciones en los genes reparadores (inestabilidad de microsátélites) y desarrollo de cáncer.⁴

La relación entre el esófago de Barrett y el adenocarcinoma no resulta del todo clara, pero es probable que de 59 a 86% del total de adenocarcinomas del esófago provengan de una mucosa de Barrett. El mecanismo podría ser que el reflujo repetitivo dañe el epitelio plano poliestratificado del esófago y que éste sea reemplazado por epitelio glandular proveniente del estómago, o que las propias glándulas esofágicas submucosas proliferen y recubran la superficie esofágica dañada. Una vez que aparece el esófago de Barrett, resulta bastante improbable que desaparezca y el tratamiento quirúrgico y médico tienen poco que hacer en el desarrollo posterior de la enfermedad. Cuando se detecta esofagitis en un paciente con esófago de Barrett, se debe administrar tratamiento enérgico.

Si se confirma histológicamente el diagnóstico de esófago de Barrett, hay mucha discusión sobre cómo se debe manejar para prevenir o diagnosticar oportunamente la aparición del adenocarcinoma. Las recomendaciones en Estados Unidos son⁶:

American College of Gastroenterology

La vigilancia endoscópica con toma agresiva de biopsias dependerá de la presencia y grado de displasia. Antes de tomar esa decisión, los pacientes deberán ser tratados enérgicamente con inhibidores de la bomba de protones con el objeto de lograr la cicatrización de las lesiones inflamatorias porque la inflamación activa se parece a la displasia. Se deben obtener múltiples biopsias de los cuatro cuadrantes cada dos centímetros.

- Si no se encuentra displasia en dos estudios endoscópicos separados, la vigilancia endoscópica deberá ser cada dos o tres años.
- Si hay displasia de bajo grado persistente, deberá repetirse el estudio cada seis meses en dos ocasiones y después cada año.

- Si el diagnóstico es de displasia de alto grado, deberá confirmarse por un patólogo experto. El paciente escogerá, debidamente informado, entre resección esofágica o vigilancia intensiva.

American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Las guías y el protocolo de biopsias son iguales que las del ACG.

- En pacientes sin displasia, la vigilancia endoscópica podrá ser cada 1 a 3 años.
- En pacientes con displasia de bajo grado, la vigilancia deberá llevarse a cabo a los 6 y 12 meses después del diagnóstico. Si no se encuentra progresión hacia alto grado, podrán continuar con el programa habitual.
- En pacientes con displasia de alto grado, el manejo deberá individualizarse.

Estas guías y otras no están avaladas por estudios de calidad que permitan emitir recomendaciones de grado A, es decir, casi obligatorias a riesgo de considerarse mala práctica médica el no aplicarlas. Escribe Shaheen:⁷ En la situación actual es muy improbable que en Estados Unidos nunca se realice un estudio con selección al azar de vigilancia endoscópica contra manejo habitual según síntomas. Mientras no haya mejor evidencia, cada médico deberá tomar sus decisiones después de una franca discusión con el paciente y su familia, dada la falta de base sólida para las recomendaciones.

En un estudio de 241 pacientes con esófago de Barrett, 65 (27%) desarrollaron adenocarcinomas. Todos ellos fueron sometidos a cirugía, 30% de estos pacientes fueron operados de adenocarcinoma derivado de una mucosa de Barrett. En ocho (3.3%) de estas personas, el adenocarcinoma fue detectado durante una endoscopia de rutina y en otros cuatro pacientes se documentó la progresión de esófago de Barrett a adenocarcinoma. La tasa de mortalidad preoperatoria fue de 3.3% y la de supervivencia a los 5 años fue de 23.7%. Aparecieron adenocarcinomas en seis de los pacientes a quienes se había practicado operación quirúrgica anti-reflujo. Es evidente que este tipo de intervención no protege contra el desarrollo de carcinomas en los pacientes previamente diagnosticados con esófago de Barrett, por lo que se aconseja mantenerlos bajo vigilancia de por vida. Se realizó un estudio de 76 pacientes que sufrían esófago de Barrett, con

seguimiento de 10 años; 56 (74%) padecieron complicaciones como consecuencia del reflujo y en 29 (38%) no se documentó la resolución del esófago de Barrett.¹

La metaplasia gástrica especializada se detecta en la periferia del adenocarcinoma esofágico, lo cual parece indicativo de que el tumor procede de la mucosa de Barrett. Sin embargo, no en todos los pacientes se observan cambios sugestivos de Barrett. La aparente ausencia de mucosa de Barrett en el examen histológico puede estar relacionada con el excesivo crecimiento del adenocarcinoma en todas aquellas zonas que previamente ocupaba la mucosa de Barrett; por otro lado, la neoplasia también puede aparecer en un área que no estuviese ocupada por dicha mucosa.² En un estudio de 50 pacientes con esófago de Barrett y vigilancia durante 6 años, 12 de ellos (24%) presentaban un adenocarcinoma superficial que se originaba en el esófago de Barrett. En 6 de estos 12 pacientes se detectaron displasias de un alto grado de malignidad, pero luego se estableció el diagnóstico definitivo de adenocarcinoma.¹

Se ha discutido mucho la posibilidad de administrar medicamentos que prevengan la aparición

de la neoplasia. Aunque la quimioprevención con AINE, inhibidores de la bomba de protones, o ambos, en un paciente con esófago de Barrett, puede ser beneficiosa, no hay estudios con selección al azar que lo demuestren.⁷ La mayoría de los sujetos con esófago de Barrett son diagnosticados en el curso de una investigación endoscópica indicada por síntomas de reflujo gastroesofágico. En ellos, la administración de inhibidores de la bomba de protones se indicará para alivio sintomático y cicatrización de la esofagitis.

Bibliografía

1. Orea-Estudillo D, Muñoz-Camacho JG, Medina-Martínez A, García-Rodríguez F. Adenocarcinoma y esófago de Barrett. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *GAMO* 2003;2:30-32.
2. Roesch-Dietlen F, Suárez-Álvarez JL, Rueda-Torre G y cols. Frecuencia y características anatomoclínicas de cáncer de esófago. Estudio multicéntrico de las Instituciones del Sector Salud, en la ciudad de Veracruz. *Cir Ciruj* 2001; 69: 181-187.
3. Bordas Alsina J y Ginés Gilbert A. Tumores del esófago. En Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. Ponce J, Editor. Asociación Española de Gastroenterología. Ediciones Doyma, S.L. Barcelona, 2001.
4. Tanimoto MA. ¿Los marcadores moleculares en el adenocarcinoma del esófago de Barrett son clínicamente valiosos? En Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia basadas en la evidencia. Yamamoto K y cols., Editores. Fundación Mexicana para la Salud, AC. México, 2008.
5. Rastogi A, MD, Pulí S, El-Serag HB y cols. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:394-8.
6. Recommendations for Greater Accuracy in the Standard of Care for the Detection of Early Barrett's Esophageal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3089-96.
7. Shaheen N. Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:1554-1566.

Tratamiento endoscópico y quirúrgico

Dr. Antonio de la Torre Bravo.

Hospital Ángeles Metropolitano, Asociación Mexicana de Gastroenterología. México D.F.

Correo electrónico: dltorre@avantel.net

Hasta el momento no ha habido justificación para el tratamiento del esófago de Barrett (EB) sin displasia y aunque ha habido algunos trabajos de factibilidad que muestran que técnicamente es posible no hay evidencia de su beneficio a largo plazo. Por otro lado, la cirugía antirreflujo motivada exclusivamente por la presencia de EB no ha demostrado interferir en su evolución a carcinoma, de tal manera que cuando se emplea se sustenta en las indicaciones del tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en general.

La decisión de tratamiento endoscópico o quirúrgico adquiere relevancia en el momento en que se demuestra la presencia de displasia de grado alto o carcinoma incipiente. Ambos tratamientos son una opción y su elección depende de las características de la enfermedad, de los recursos disponibles y de la experiencia. Una forma de sistematización es la descripción de cada uno de los tratamientos, su eficacia y sus limitaciones.

Tratamiento endoscópico

El tratamiento endoscópico ha ensayado diversas técnicas con el denominador común del uso del calor y han sido descartadas por ineficientes, excepto la corriente monopolar en plasma de argón de uso complementario. En este momento las modalidades disponibles son:

- Resección endoscópica de mucosa,
- Terapia fotodinámica y
- Ablación con corriente de radiofrecuencia.

La resección endoscópica de mucosa (REM) es un conjunto de técnicas que tienen la capacidad de ablación de un fragmento enfermo de la mucosa esofágica. La amplitud del segmento ha ido aumentando y, a veces, es tan amplio que puede involucrar todo el EB, pero la ablación completa sólo se efectúa en centros especializados, muy há-

biles o muy audaces. Cuando un procedimiento no alcanza la universalidad, está en evolución y sale de la lista de opciones. La REM utiliza una inyección submucosa de líquido para elevar la lesión o simplemente la succiona para hacer posible la resección con asa de polipectomía o con ligadura.

En el EB la REM es útil cuando se identifica un foco con displasia de grado alto o carcinoma incipiente porque es la forma más simple de solución. Recientemente Ell informó su experiencia en 100 pacientes con adenocarcinoma de bajo riesgo en EB, considerando bajo riesgo menores de 2 cm o ulcerados menores de 1 cm, bien diferenciados y sin invasión a vasos linfáticos ni venas, tratados con REM de succión-corte y seguimiento por 37 meses. Hubo complicaciones menores en 11% y recurrencia en 11% tratada con una segunda o hasta quinta resección y sobrevivió a 5 años de 98%.¹ La recurrencia es muy baja comparada con otros informes, tal vez por menor tiempo de seguimiento.

La REM, sobre la base de esta experiencia es una excelente opción, sin embargo, se trata de pacientes seleccionados con el calificativo de *riesgo bajo* y ello deja fuera lesiones más avanzadas o multifocales. Por otro lado, no debe considerarse la solución final, puesto que la mucosa metaplásica residual ya posee cambios genéticos, persiste la enfermedad potencialmente maligna y, por ende, la vigilancia. Por otro lado, la resección local obliga a descartar lesión infiltrante y metástasis ganglionares. El ultrasonido endoscópico es muy útil para la detección de metástasis ganglionares, pero no para identificar la infiltración submucosa, sin embargo, cuando la pieza de resección muestra límites con tumor residual se indica un paso siguiente de mayor eficiencia. En cambio, cuando la enfermedad a tratar es displasia de grado alto la REM ha demostrado eficiencia y seguridad.²

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica es el resultado de la interacción de un fotosensibilizador, porfímero de sodio, y la luz láser con longitud de onda de 630 nm, cuyo efecto es el disparo de la apoptosis, daño vascular, activación del sistema inmune y destrucción de la mucosa en una profundidad de 5 a 8 mm. El procedimiento consiste en la inyección de porfímero de sodio, 2 mg/kg y 48 h después se introduce un balón de longitud suficiente para abarcar todo el EB. El balón no sólo distiende el esófago y aplana los pliegues sino es un difusor de la luz, 130 J/cm. Una endoscopia 120 h después valora el resultado y si hay áreas residuales puede darse un tratamiento local. Tres meses después se hace una valoración y si es necesario se repite tratamiento sólo a mucosa residual. Un trabajo reciente, multicéntrico, seguido por 43 meses, en 138 pacientes tratados con TFD comparados con 70 tratados con doble dosis de omeprazol, mostró que la ablación de la displasia de grado alto se logró en 77%, hubo progresión a cáncer en 13% vs. 20% en el grupo con IBP, es decir, no evitó la progresión a cáncer en forma importante, y hubo varias sesiones de tratamiento en la mayoría de los pacientes.³ Es un procedimiento caro, con muchos efectos secundarios, hace ablación total del EB sólo en la mitad y deja islotes de metaplasia sepultada en una cuarta parte de los casos. En otras palabras: no es la solución final.

Ablación con radiofrecuencia

La técnica más reciente para tratamiento del EB es la ablación por radiofrecuencia. El elemento principal lo constituye un cilindro a manera de balón, en cuya superficie hay una secuencia de electrodos en forma de anillos de 250 µm separados y donde la corriente tiene los principios de bi(multi)polaridad. El procedimiento consiste en una medición del diámetro del esófago en el sitio por tratar con el paso de balones de medidas progresivas con el fin de que el balón con corriente esté en contacto con la totalidad de la superficie circunferencial. Una vez colocado el balón definitivo se pasa la corriente a dosis de 10 J/cm² dos veces. El tiempo de duración del disparo es menor a un segundo. La longitud de la superficie activa es de 3 cm, por lo que si queda superficie por tratar se cambia el electrodo a la posición vecina. Se ha observado una gran homogeneidad en el efecto que hace la ablación sólo de la mucosa. La primera experiencia en 70 pacientes con EB sin displasia ni cáncer, logró

la erradicación del epitelio en 70%, sin complicaciones y no se demostró epitelio glandular sepultado en más de 4000 biopsias en el seguimiento durante un año.⁴ Se han iniciado trabajos con el uso de una versión plana (HALO90) para tratar el EB residual. El primer estudio en displasia tratando 142 pacientes logró el tratamiento de la displasia en 90% a un año de seguimiento.⁵ Sus virtudes parecen superiores a la TFD.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es la esofagectomía con todos los principios oncológicos, la cual está indicada desde el momento en que los estudios de extensión demuestran infiltración tumoral a la submucosa, ya que en este estadio 30% de los pacientes tienen metástasis ganglionares.⁶ La discusión existe en la indicación en displasia de grado alto y carcinoma confinado a la mucosa. Hay autores que consideran que la REM es un tratamiento insuficiente porque 32% de los pacientes con carcinoma incipiente no tienen lesión visible, la alteración visible no corresponde a la lesión en 8% y lesiones multifocales se encuentran en 12%, por lo cual la REM no es la solución en un tercio de los pacientes candidatos. Además de que 20% de las piezas quirúrgicas tienen un cáncer adicional al detectado preoperatoriamente.⁷ Los argumentos son convincentes, sin embargo, las complicaciones y la mortalidad de la esofagectomía, cuyo pronóstico depende de la experiencia del centro hospitalario en el que se realiza, son desalentadoras a diferencia de los resultados de las REM.

En el futuro inmediato se visualiza el perfeccionamiento de marcadores mejores que la displasia, de los sistemas de detección y de tratamientos que logren la ablación completa del epitelio de Barrett y la esofagectomía se reserve a lesiones avanzadas.

Bibliografía

1. Ell C, May A, Pech O. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinoma (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007;65:3-10.
2. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD *et al*. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005;61:506-14.
3. Overholt BF, Ligthdale CJ, Wang KK *et al*. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 488-498.
4. Sharma VK, Wang KK, Overholt BF *et al*. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patents. *Gastrointest Endosc* 2007;65:185-95.
5. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK *et al*. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. multicenter registry. *Gastrointest Endosc* 2008;68:35.
6. Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH. Curative resection for esophageal for esophageal adenocarcinoma: Analysis of 100 en bloc esophagectomies. *Ann Surg* 2001;234:520.
7. Maish MS, DeMeester SR. Endoscopic mucosal, resection as a staging technique to determine the deep of invasion of esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1777.